

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 08-026987

(43)Date of publication of application : 30.01.1996

(51)Int.Cl.

A61K 31/22

A61K 31/22

C07C229/22

(21)Application number : 07-137158

(71)Applicant : KURATSUNE HIROHIKO
KITANI TERUO

(22)Date of filing : 10.05.1995

(72)Inventor : KURATSUNE HIROHIKO
KITANI TERUO

(30)Priority

Priority number : 06124438 Priority date : 12.05.1994 Priority country : JP

(54) PHARMACEUTICAL PREPARATION CONTAINING ACYLCARNITINE

(57)Abstract:

PURPOSE: To treat or prevent symptoms caused in relation to dysbolism of an acylcarnitine in a patient suffering therefrom.

CONSTITUTION: This pharmaceutical preparation contains an acylcarnitine or its pharmacologically permissible salt and is capable of improving or preventing symptoms based on the dysbolism of the acylcarnitine by orally and parenterally administering the pharmaceutical preparation. The acylcarnitine may be acetylcarnitine, propionylcarnitine, butyrylcarnitine, isobutyrylcarnitine, valerylcarnitine, isovalerylcarnitine, hexanoylcarnitine, etc.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-26987

(43) 公開日 平成8年(1996)1月30日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/22	ADD	9455-4C		
	ADS			
C 0 7 C 229/22		7537-4H		

審査請求 未請求 請求項の数7 F D (全 5 頁)

(21) 出願番号 特願平7-137158

(22) 出願日 平成7年(1995)5月10日

(31) 優先権主張番号 特願平6-124438

(32) 優先日 平6(1994)5月12日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 594094951

倉恒 弘彦

大阪府豊中市上新田3-2-10

(71) 出願人 594094962

木谷 照夫

大阪府吹田市藤白台2丁目28番15号

(72) 発明者 倉恒 弘彦

大阪府豊中市上新田3-2-10

(72) 発明者 木谷 照夫

大阪府吹田市藤白台2丁目28番15号

(74) 代理人 弁理士 飯田 充生 (外1名)

(54) 【発明の名称】 アシルカルニチン含有製剤

(57) 【要約】

【目的】 アシルカルニチンの代謝異常に関連して生じる症状を有する患者を治療又は予防する。

【構成】 アシルカルニチン又はその薬理的に許容される塩を含む製剤を経口又は非経口的に投与することにより、アシルカルニチンの代謝異常に基づく症状を改善又は予防する。前記アシルカルニチンは、アセチルカルニチン、プロピオニルカルニチン、ブチリルカルニチン、イソブチリルカルニチン、パレリルカルニチン、イソパレリルカルニチン、ヘキサノイルカルニチンなどであってもよい。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 アシルカルニチンまたはその薬理的に許容される塩を含み、アシルカルニチンの代謝異常に基づく症状を治療又は予防するための製剤。

【請求項2】 前記アシルカルニチンの代謝異常に基づく症状が、血清遊離カルニチン量が減少していないにも拘らず、血清アシルカルニチン量が減少しているアシルカルニチン代謝異常症候群の患者に認められる症状である請求項1記載のアシルカルニチン含有製剤。

【請求項3】 血清遊離カルニチン量が減少していないにも拘らず、血清アシルカルニチン量が減少しているアシルカルニチン代謝異常症候群患者に投与し、アシルカルニチン代謝異常症候群患者を治療するための製剤である請求項1記載のアシルカルニチン含有製剤。

【請求項4】 アシルカルニチンが、アセチルカルニチン、プロピオニルカルニチン、ブチルカルニチン、イソブチルカルニチン、バレリルカルニチン、イソバレリルカルニチンおよびヘキサノイルカルニチンから選ばれた少なくとも一種である請求項1記載のアシルカルニチン含有製剤。

【請求項5】 炭素数2～4の直鎖状又は分岐鎖状アシル基を有するアシルカルニチンまたはその薬理的に許容される塩を含む請求項1記載のアシルカルニチン含有製剤。

【請求項6】 経口又は非経口的に投与可能な請求項1記載のアシルカルニチン含有製剤。

【請求項7】 アセチルカルニチンまたはその薬理的に許容される塩を含み、血清遊離カルニチン量が、男性について45～67 $\mu\text{mol/L}$ 、女性について33～54 $\mu\text{mol/L}$ より減少していないにも拘らず、血清アシルカルニチン量が、男性について9～18 $\mu\text{mol/L}$ 、女性について11～20 $\mu\text{mol/L}$ の正常範囲未満に減少しているアシルカルニチン代謝異常症候群の患者に認められる症状を治療又は予防するための製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、アシルカルニチンの代謝異常に基づいて生じる症状を有する患者を治療し、又はそのような症状を改善ないし予防するための製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】ヒト細胞のエネルギーは、主にミトコンドリアにおいて解糖系と脂肪酸の代謝により生成し、カルニチンはエネルギー代謝と関連していくつかの重要な働きを担っている。すなわち、主なエネルギー源として利用されている長鎖脂肪酸は、それ自身ではミトコンドリア内膜を通過できないので、そのような長鎖脂肪酸をミトコンドリア内へ取り込むのに、遊離カルニチンは必要である。また、解糖系の亢進や運動時の熱生産などにより短鎖脂肪酸C o A / C o A 比が高くなると、例え

ば、ビルビン酸脱水素酵素や分岐ケト酸脱水素酵素などの種々の酵素活性が阻害されるが、遊離カルニチンは、このような脂肪酸の β 酸化にて生じる短鎖脂肪酸C o A (Coenzyme A) の異常な増加や解糖系亢進時のアセチルC o A の増加を防止し、短鎖脂肪酸C o A / C o A 比を一定に保つ機能を有している。

【0003】このようなエネルギー代謝に重要な関係を有する遊離カルニチンが減少すると、細胞機能異常や細胞障害を引き起こすことが予想される。実際、脂肪酸と結合していない遊離カルニチンの機能に着目し、一次および／又は二次カルニチン減少症（細胞内遊離カルニチンの減少や、遊離カルニチンとアシル結合型カルニチンとの総和に基づくカルニチン減少）に起因する神経-筋症状として多くの報告がなされているとともに、このような症状を有する患者には遊離カルニチンの補充が有効であることも示されている。

【0004】このように遊離カルニチンの機能は広く知られており、遊離カルニチンの投与は、カルニチン減少症の治療法として確立されている。しかし、脂肪酸が遊離カルニチンに結合したアシルカルニチンに関してはあまり検討されておらず、多くの研究者たちはアシルカルニチンを長鎖脂肪酸のミトコンドリア内への取り込み時における一時的な物質とのみ理解している。実際、ミトコンドリアから血清中に放出されたアシルカルニチンは、尿中へ排泄されるが、腎におけるアシルカルニチンの再吸収率は遊離カルニチンに比べて低いこと、また、通常では、血清中の遊離カルニチン濃度はアシルカルニチン濃度より数倍高いが、尿中のカルニチン濃度に関しては、アシルカルニチンが遊離カルニチンに比して高値であることが報告されており、生体における血清中アシルカルニチンの生理的、生化学的意義は余り考えられていない。

【0005】なお、特開平5-155766号公報に対応するEP-A1-0517125には、アシル-L-カルニチンを含む医薬組成物が開示されているものの、骨折のために固定され、長期間動けない患者の筋緊張の低下を回復させる目的で使用されている。特開平5-148200号公報に対応するEP-A1-0516594には、アシル-L-カルニチン、特にイソバレリル-L-カルニチンを、筋障害、神経退行変性（例えば、アルツハイマー型老人性痴呆症など）の処置および肝臓、骨格筋および心筋の蛋白質分解阻害のための治療剤としてのみ使用することが開示されている。しかし、これらの治療剤の適応症状は、アシルカルニチンの代謝異常に関連して生じる症状と異なる。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、アシルカルニチンの代謝異常に関連して生じる症状を有するアシルカルニチン代謝異常症候群（Acylcarnitine Metabolic Dysfunction Syndrome, ACMDS）患者を治療又は

予防する上で有用な製剤を提供することにある。

【0007】本発明の他の目的は、種々のアシルカルニチン代謝異常症候群に関連した諸症状を有効かつ効率よく改善又は予防できる製剤を提供することにある。

【0008】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、アシルカルニチン（脂肪酸と結合しているカルニチン）の生理的意義について検討したところ、アシルカルニチンは不要物質としてただ単に排泄されるのではないことを見出した。また、アシルカルニチンの一種である ^{14}C -アセチルカルニチンをベンガルザルに投与して、ポジトロンエミッショントモグラフィー（PET）を用いてアシルカルニチンの生体内代謝についてしらべたところ、投与した ^{14}C -アセチルカルニチンは、生理的濃度では腎臓への蓄積はみられるが、尿への排泄は投与2時間後においても1%未満と少なく、骨格筋や心筋、肝、脾、脳、腎、血液細胞などにも取り込まれることを見出した。また、このようなアシルカルニチンは、さまざまな組織（骨格筋や心筋、肝、脾、脳、腎、血液細胞など）において、アセチルCoAの生成によるエネルギーの供与だけでなく、アセチル基・メチル基の供与を行っており、特に各組織の脂肪酸代謝や解糖系の代謝が様々な原因（ストレス、肉体的・精神的疲労、感染症、悪性腫瘍、自己免疫疾患、慢性疲労症候群、内分泌障害、血栓症、塞栓症など）により障害された場合、脂肪酸や糖（グルコース）の代替（リザーバー）として更に各組織に取り込まれ、生理的に重要な役割を果たしている可能性を見出した。更に、アシルカルニチンの代謝異常により、従来報告されてきた一次性及び／又は二次性カルニチン減少症とは全く異なる種々の病態が出現すると、このACMDSは、極めて多種多様な病因によって起こされる病態であり、そのACMDSを起こした原因の如何に拘らずACMDSによる様々な症状が引き起こされること、さらにこのような病態の治療や予防には、アシルカルニチン又はその塩の投与が有効であることを見だし、本発明を完成した。

【0009】すなわち、本発明の製剤は、アシルカルニチンの代謝異常に基づく症状を治療又は予防するための製剤であって、アシルカルニチン又はその薬理的に許容される塩を含んでいる。このアシルカルニチンは、例えば、アセチルカルニチン、プロピオニルカルニチン、ブチリルカルニチン、イソブチリルカルニチン、パレリルカルニチン、イソパレリルカルニチン、ヘキサノイルカルニチンなどであってもよい。前記製剤は、経口又は非経口的に投与可能である。

【0010】本明細書において、「アシルカルニチンの代謝異常に基づく症状」をアシルカルニチン代謝異常症候群（Acyl carnitine Metabolic Dysfunction Syndrome: ACMDS）に関連して出現する病態、又は単にACMDSと称する場合がある。

【0011】本発明のアシルカルニチン含有製剤は、アシルカルニチンの代謝異常に関連して生じる諸症状を有する患者または前記症状を発現する可能性のあるヒト（患者）の治療や予防、前記症状の改善、軽減及び／又は予防や細胞機能異常の回復のために適用される。また、前記アシルカルニチン含有製剤は、例えば、後記するような、ACMDSを引き起こす原因を有するヒト（患者）など、血清アシルカルニチンが減少する可能性、或いは、アシルカルニチンの代謝異常に基づく症状を発現する可能性のあるヒト（患者）に対しても適用でき、例えば前記症状の発現の予防にも有用である。アシルカルニチン代謝異常症候群に関連した前記症状や病態の特徴は、血清中アシルカルニチンが減少しているにも拘らず、血清中遊離カルニチンは減少していない点にある。このような症状や病態において、血清中遊離カルニチンは、正常範囲にある場合が多い。なお、enzymatic cycling method（文献名：Takahashi M. et al. Clin. Chem., 38, 958-959）により測定した血清遊離カルニチンの正常範囲は、男性について $45 \sim 67 \mu\text{mol/L}$ 程度、女性について $33 \sim 54 \mu\text{mol/L}$ 程度であり、血清アシルカルニチンの正常範囲は、男性について $9 \sim 18 \mu\text{mol/L}$ 程度、女性について $11 \sim 20 \mu\text{mol/L}$ 程度である。アシルカルニチン代謝異常症候群においては、ミトコンドリアにおけるアシルカルニチン代謝異常が病態発現と密接に関連していると思われる。

【0012】なお、長期的な全身疲労感、倦怠感、微熱、リンパ節腫脹、筋肉痛、関節痛、精神神経症状などを基本的な症状とする慢性疲労症候群（chronic fatigue syndrome, CFS）の患者では、血清中の遊離カルニチンは正常であるにも拘らず、アシルカルニチンが減少していると報告されている（「臨床科学」29巻6号、663-668（1993）およびClinical Infectious Diseases, 18(suppl 1) S62-S67(1994)）。しかし、慢性疲労症候群の患者のみならず、アシルカルニチン代謝異常に基づく病態の患者の治療や予防に、アシルカルニチン又はその塩の投与が有用であることは知られていない。

【0013】ACMDSを引き起こす原因としては、肉体的・精神的疲労、ストレス、感染症（ウイルス、細菌、真菌、リケッチア、原虫など）、サイトカイン（例えば、インターフェロン α 、 β 、 γ 、インターロイキン1（IL-1）、インターロイキン2（IL-2）、腫瘍壊死因子 α （TNF α ）など）による異常、悪性腫瘍、内分泌疾患、種々の代謝異常、自己免疫疾患などの免疫異常、慢性疲労症候群（chronic fatigue syndrome, CFS）、慢性炎症性疾患、血栓症・塞栓症、神経・筋疾患、精神科的疾患、薬物使用、中毒などが認められており、ACMDSを併発している場合には、原疾患による症状に加えて、ACMDSによる前記症状も付加されている。現在のところ、ACMDSという概念が確立して

いないため、ACMDSにより付加されている症状も、原疾患に伴う一連の症状として考えられている。

【0014】ACMDSに基づく症状や病態としては、全身の細胞機能異常に関連する症状、例えば、全身倦怠感、頭痛、関節痛、微熱、睡眠過剰や不眠などの睡眠異常、めまい、羞明、視野暗点、健忘、過敏、錯乱、思考障害、注意集中不能、知覚障害、運動障害（運動麻痺、運動失調など）、抑うつなどの精神神経症状、食欲不振、眼のかすみや乾燥症状、消化器症状（腹痛、悪心、下痢、便秘など）、口腔乾燥、寝汗、呼吸器症状（咳、呼吸困難、息切れ、咽頭痛、胸痛など）、循環器症状（不整脈、頻脈、徐脈、動悸、胸痛、ショック状態、高血圧、低血圧などの血圧異常）、頻尿、乏尿、湿疹、白血球機能異常（NK活性の低下、リンパ球機能異常、単球機能異常など）、赤血球の形態異常などが挙げられる。

【0015】アシルカルニチン代謝異常症候群の患者において、アシルカルニチンが減少している理由は明確ではないが、

- 【0016】①食物からのカルニチンの摂取不足
- ②肝臓又は腎臓におけるカルニチン生成の欠乏などが考えられる。しかし、これらの理由は、ACMDS患者において、遊離カルニチン量は正常なので否定される。そこで、次のような理由が考えられる。
- ③カルニチントランスフェラーゼ-1（CAT-1）の欠乏、
- ④ミトコンドリアにおける脂肪酸β酸化の障害、
- ⑤解糖系の代謝や脂肪酸β酸化により生成するアセチルCoAとカルニチンの結合障害、ミトコンドリアにおける短鎖脂肪酸CoAから短鎖脂肪酸カルニチン（アシルカルニチン）への転移異常や脂肪酸代謝系における短鎖脂肪酸CoA生産能の低下
- ⑥ミトコンドリア内膜のアシルカルニチン通過障害などのミトコンドリア内での障害、
- ⑦血清アシルカルニチンの他の組織、臓器への蓄積又は取り込み。

【0017】なお、健常人と比較した場合、アシルカルニチン代謝異常症候群の患者では、尿中への遊離カルニチンおよびアシルカルニチンの排出量の増加は認められないことから、アシルカルニチンの減少は尿への排出に起因するものではないと思われる。

【0018】本発明の製剤は、アシルカルニチン又はその塩を含んでいる。アシルカルニチンとしては、炭素数2～12程度の直鎖状又は分岐鎖状アシル基を有するカルニチン、例えば、アセチルカルニチン、プロピオニルカルニチン、ブチリルカルニチン、イソブチリルカルニチン、バレリルカルニチン、イソバレリルカルニチン、ピパロイルカルニチン、ヘキサノイルカルニチン、ラウロイルカルニチンなどが含まれる。

【0019】好ましいアシルカルニチンには、炭素数2

～6程度（好ましくは炭素数2～4程度）のアシル基を有するアシルカルニチンが含まれ、特にアセチルカルニチン、プロピオニルカルニチン、なかでもアセチルカルニチンが好ましい。このようなアシルカルニチンは一種又は二種以上使用できる。

【0020】前記アシルカルニチンは、分子内塩を形成してもよく、薬理的に許容される酸との塩として使用してもよい。薬理的に許容される塩を形成する酸には、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、ホウ酸などの無機酸；ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、シュウ酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、サリチル酸、没食子酸、アスパラギン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸が含まれる。このような塩も一種又は二種以上使用できる。

【0021】このようなアシルカルニチン又はその塩は、アシルカルニチン代謝異常症候群に関連して出現してくる病態・症状・細胞機能不全に対する治療又は予防効果が高く、投与により血液中および細胞中のアセチルカルニチン濃度を上昇させ、細胞内ミトコンドリアにおけるアシルCoA/CoA比を調整でき、また、脳や骨格筋、心筋、肝細胞、脾臓、腎臓など様々な細胞へエネルギーだけでなく、アセチル基やメチル基の供与を行うことにより、アシルカルニチン代謝異常症候群を有効に治療又は予防できる。また、アシルカルニチン又はその塩は、低毒性であり安全性が高い。そのため、ヒトなどの哺乳動物のための安全な治療剤又は予防剤として利用できる。

【0022】アシルカルニチンはそのまま投与できるとともに、製剤全体に対するアシルカルニチン又はその塩の含有量は、特に制限されず、通常の製剤と同様の範囲から選択でき、例えば、アシルカルニチン換算で、製剤全体の10～90重量％程度であってもよい。アシルカルニチン又はその塩の投与量は、アシルカルニチンの種類、投与経路、年齢、アシルカルニチン代謝異常症候群における疾患の種類や程度などにより異なるが、経口投与の場合、通常、成人1日当たり、0.1～30g、好ましくは1～10g程度であってもよく、2～6g程度である場合が多い。1日当たりの投与回数は特に制限されず、一回又は数回に別けて投与できる。本発明の製剤は、経口的又は非経口的（例えば、坐剤、皮下注射、筋肉注射、静脈内注射など）に投与できる。

【0023】投与剤形としては、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、丸剤、坐剤、カプセル剤などの固形剤；溶液剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、注射剤、輸液などの液剤が挙げられる。

【0024】経口用固形製剤の調製には、慣用の成分、例えば、コーンスターチなどのデンプン、乳糖、ショ糖、マンニトールなどの糖類、結晶セルロース、カルボ

キシメチルセルロース、ケイ酸などの賦形剤；ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリビニルエーテル、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、デキストリン、ペクチンなどの結合剤；ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコールなどの滑沢剤；カルボキシメチルセルロースカルシウムなどの崩壊剤、崩壊助剤、安定剤、着色剤などが使用できる。

【0025】液剤の調製には、液剤の種類に応じて、慣用の成分、例えば、水、エチルアルコール、エチレングリコール、グリセリン、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルなどの界面活性剤、ブドウ糖、アミノ酸、無痛化剤、溶解補助剤、緩衝剤、着色剤、保存剤、甘味料などが使用できる。

【0026】上記剤形の製剤は、前記アシルカルニチン又はその塩及び必要により上記添加成分を用い、流動造粒、乾動造粒、噴霧造粒などの造粒、混合、滅菌などの常法に従って製造することができる。

【0027】

【発明の効果】本発明の製剤は、アシルカルニチン又はその塩を含んでいるため、アシルカルニチンの代謝異常に関連して生じる症状を治療又は予防する上で有用である。また、炭素数2～4のアシル基を有するアシルカルニチンまたはその薬理的に許容される塩を含む製剤や、経口又は非経口的に投与可能な製剤を用いると、種々のアシルカルニチン代謝異常症候群に関連する種々の症状を有効かつ効率よく改善又は予防できる。

【0028】

【実施例】以下に、実施例に基づいて本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

【0029】なお、遊離カルニチンおよびアシルカルニチンの測定には、enzymatic cycling method (文献名 Takahashi M et al. Clin. Chem., 38, 958-959 (1992)) を利用した。

【0030】実施例1

(1) ヒト血清中のアシルカルニチンの主成分がアセチルカルニチンであるため、アセチルカルニチンのアセチル基をラジオアイソトープ (^{11}C) を用いて標識し、2匹のサルに静脈内投与し、その動態をポジトロンエミッショントモグラフィ (PET) により調べた。コントロールとしてラジオアイソトープ (^{11}C) 標識酢酸を用いた。

【0031】その結果、コントロールとしてのラジオアイソトープ (^{11}C) 標識酢酸は、速やかに血液から消失し、脳には殆ど取り込まれなかった。これに対して、約

14.4重量%の [^{11}C] 標識アセチルカルニチンは、投与40分後にも血液中に残存し、投与2時間後における尿中への排泄は、1重量%未満であった。また、 [^{11}C] 標識アセチルカルニチンの多くは腎へ集積したが、一部は脾、心筋、肝にも認められ、投与した [^{11}C] 標識アセチルカルニチンのうち、約12.7重量%のアセチルカルニチンが筋組織に、約0.8重量%のアセチルカルニチンが脳組織へ取り込まれていた。

【0032】(2) 血清中のアシルカルニチンの生理的意義について、経口投与による血液中アシルカルニチンの上昇を測定することにより調べた。すなわち、アシルカルニチンとしてアセチルカルニチンを用い、健康人3名について早朝空腹時に2gの投与を行なった。その結果は、アシルカルニチン濃度は投与後1時間後に上昇し、投与前に比べて投与3時間後には平均25.3%の上昇が認められた。

【0033】ACMDS患者5名に、上記と同様にしてアセチルカルニチンを継続的に経口投与したところ、1～3日後に症状の改善が認められた。

【0034】(3) ACMDS患者5名に、アセチルカルニチン4g/日 (一回2g、1日2回：朝、夕食後に服用) を14日間経口投与し、投与前後における免疫力の变化の指標としてNK活性を調べたところ、下記のようになり、アセチルカルニチン投与により、NK活性の明らかな増加が認められた。

投与前のNK活性：E:T=10:1 15.6±7.3%， E:T=20:1 26.9±11.0%

投与後のNK活性：E:T=10:1 29.4±11.0%， E:T=20:1 44.3±22.6%

【0035】(4) ACMDS患者5名に、アセチルカルニチン4g/日 (1回2g、1日2回：朝、夕食後に服用) を14日間経口投与し、臨床症状の変化について検討したところ、投与開始2日目より全身倦怠感、微熱、筋肉痛、関節痛、精神神経症状 (集中力の低下、思考力の低下等) などの改善がみられる症例が認められ、投与開始14日目には5例全てに臨床症状の改善が認められた。なお、投与中止後は改善していた症状が悪化し、再び投与前の状態に帰する症例もみられた。

【0036】製剤例1

乳糖77重量部、ヒドロキシプロピルセルロース10重量部、軽質無水ケイ酸1重量部、ステアリン酸マグネシウム2重量部およびアセチルカルニチン10重量部を均一に混合した後、混合物を圧縮成形し、錠剤を得る。

【0037】製剤例2

製剤例1の混合物をカプセルに充填することにより、カプセル剤を得る。